

<p>94-312117/39 B05 D21 E14 THOR/ 93.03.25 THOREL J *FR 2702959-A1 93.03.25 93FR-003701 (94.09.30) A61K 31/195, 7/44 Cosmetic or topical pharmaceutical compsns - contg phenylalanine derivs, esp for preventing or treating sunburn C94-141767 Addnl. Data: THOREL J</p>	<p>B(10-B2G, 14-N17, 14-R1, 14-R5) D(8-B9A) E(10-B2D3) .3 (N.B. all pref. cpds. (I) have R<sub>4</sub>=H). <u>USE</u> The compsns are useful for preventing or treating sunburn.</p>
<p>Cosmetic or topical pharmaceutical compsns. contain a phenylalanine deriv. of formula (I) as the sole active ingredient in a skin-compatible oily, lipophilic or hydrophobic carrier.</p> <div data-bbox="381 430 592 535" data-label="Chemical-Block"> <p style="text-align: center;">(I)</p> </div> <p>R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> = H or OH; R<sub>3</sub> and R<sub>4</sub> = 2-30C aliphatic gps.</p>	<p><u>ADVANTAGE</u> The compsns. are effective without inclusion of activators such as adenosine-5'-phosphate salts (cf. FR2648132). <u>PREFERRED COMPOSITIONS</u> (I) is an N-alkyl phenylalanine, tyrosine or dihydroxyphenylalanine, where alkyl = palmityl, oleyl or stearyl (N.B., cpds. used in examples are N-palmitoyl-phenylalanine and N- palmitoyl-tyrosine). The compsns. contain 0.01-30 (esp. 0.1-5) wt. % (I). (KKG) (13pp367DwgNo.0/0)</p> <p style="text-align: right;">FR 2702959-A</p>



①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

2 702 959

②1 N° d'enregistrement national : 93 03701

⑤1 Int Cl<sup>5</sup> : A 61 K 31/195, 7/44

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 25.03.93.

③0 Priorité :

⑦1 Demandeur(s) : THOREL Jean-Noël — FR.

⑦2 Inventeur(s) : THOREL Jean-Noël.

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 30.09.94 Bulletin 94/39.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule.*

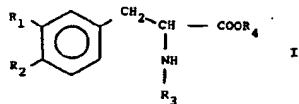
⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : Cabinet Germain & Maureau.

⑤4 Nouvelles préparations cosmétiques ou pharmaceutiques, à usage topique.

⑤7 Préparation cosmétique, ou pharmaceutique à usage  
topique, comprenant un composé répondant à la formule  
chimique générale I :

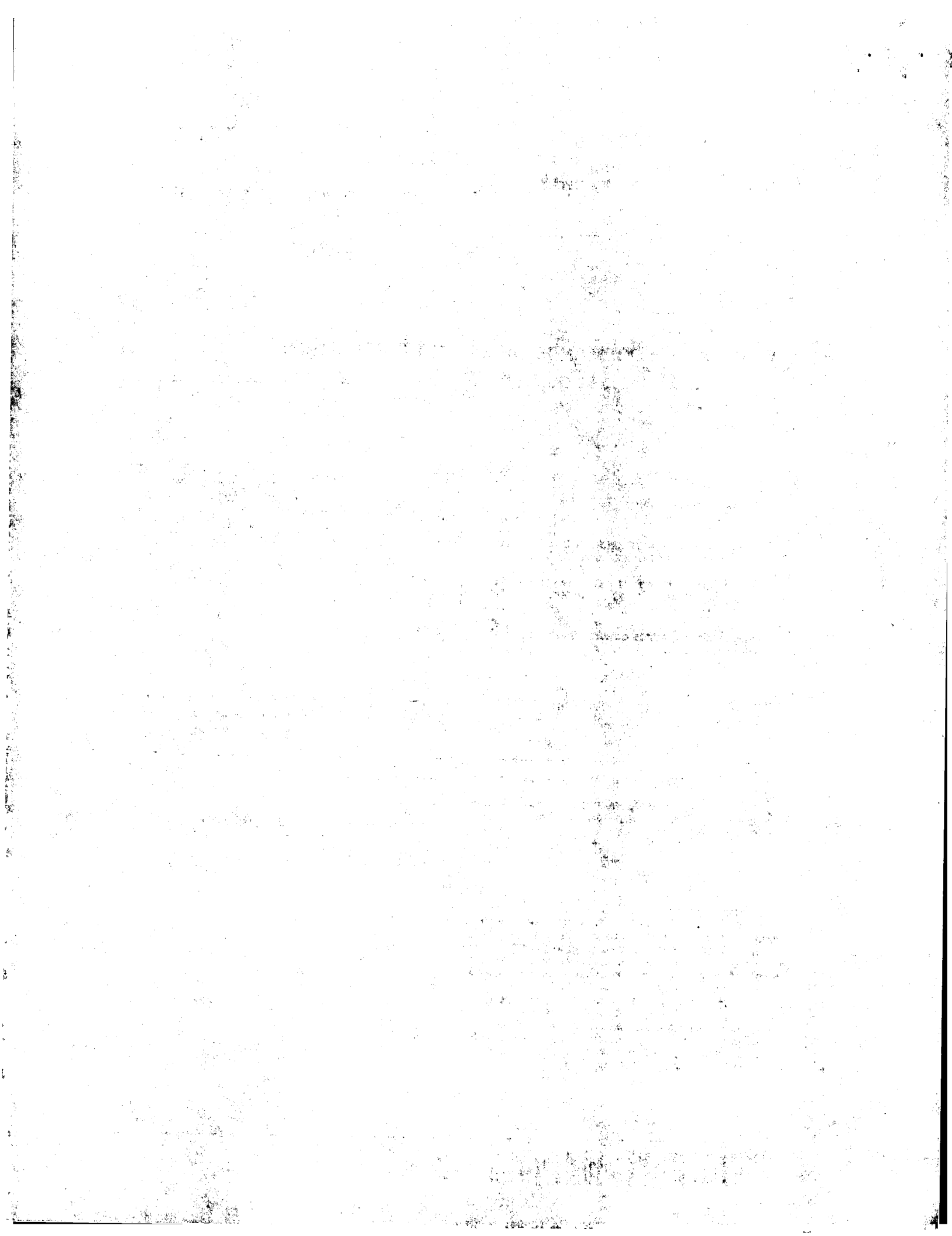


dans laquelle:

- R<sub>1</sub>, et R<sub>2</sub> sont choisis dans le groupe comprenant un atome d'hydrogène et une fonction hydroxyle
- R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont chacun choisis dans le groupe comprenant un atome d'hydrogène et un radical aliphatique caractérisée en ce que le composé selon la formule chimique précédente, dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont chacun choisis dans le groupe comprenant un atome d'hydrogène et une fonction hydroxyle, et R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont des radicaux aliphatiques comprenant de 2 à 30 atomes de carbone, constitue le seul principe actif, et est supporté par une phase huileuse, ou lipophile, ou hydrophobe, compatible avec les parties superficielles du corps humain.

FR 2 702 959 - A1

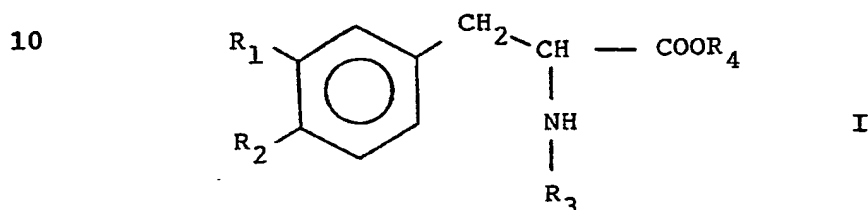




**NOUVELLES PREPARATIONS COSMETIQUES OU PHARMACEUTIQUES,  
A USAGE TOPIQUE**

La présente invention concerne de nouvelles préparations cosmétiques ou pharmaceutiques, à usage  
5 topique.

On connaît déjà des préparations cosmétiques, ou pharmaceutiques, à usage topique, comprenant des dérivés de la tyrosine, répondant à la formule générale I :



15

dans laquelle :

- R<sub>1</sub> est un atome d'hydrogène
  - R<sub>2</sub> est une fonction hydroxyle
  - R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont chacun choisis dans le groupe
- 20 comprenant un atome d'hydrogène, un radical aliphatique comprenant de 1 à 20 atomes de carbone.

Conformément au document FR-A-2 648 132, on a proposé des préparations cosmétiques anti-solaires, associant de manière synergique des dérivés de tyrosine, répondant notamment à la formule I décrite ci-dessus, dans  
25 laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont choisis dans le groupe comprenant un atome d'hydrogène et une fonction hydroxyle, et un agent activateur consistant en un sel alcalin et/ou alcalino-terreux d'un acide adénosine-5'-phosphorique et/ou un  
30 mélange d'un sel alcalin et/ou alcalino-terreux d'un acide adénosine-5'-phosphorique avec l'hydrogénophosphate correspondant. Il résulte de l'enseignement de ce document que les dérivés de tyrosine retenus ne sauraient agir vis-à-vis de la mélanogénèse, sans l'agent activateur précité.

Conformément à l'invention, on a découvert que les composés ou dérivés répondant à la formule chimique I ci-dessus, dans laquelle :

-  $R_1$  et  $R_2$  sont choisis dans le groupe comprenant  
5 un atome d'hydrogène et une fonction hydroxyle

-  $R_3$  et  $R_4$  sont chacun choisis dans le groupe comprenant un atome d'hydrogène, un radical aliphatique comprenant de 2 à 30 atomes de carbone, pouvaient être utilisés seuls, en tant que principe actif  
10 unique vis-à-vis de la mélanogénèse, dès lors qu'ils sont supportés par une phase huileuse, ou lipophile, ou hydrophobe, compatible avec les parties superficielles du corps humain. Et, utilisés seuls, ces composés ou dérivés constituent des activateurs de bronzage très efficaces.

15 Et, de manière surprenante, l'utilisation de ce seul dérivé conduit à prévenir, limiter voire empêcher toute inflammation de la peau, et la protéger contre l'érythème solaire. Cette nouvelle propriété apparaît particulièrement utile, puisqu'en particulier elle permet  
20 de supprimer l'incorporation de toute substance filtrante UV, laquelle peut être mal tolérée par la peau, eu égard notamment à un éventuel effet allergénique de ladite substance.

Conformément à l'invention, la concentration  
25 pondérale en principe actif, à savoir le dérivé de la tyrosine est comprise entre 0,01 et 30% et préférentiellement entre 0,1 et 5%.

Préférentiellement, ces composés sont choisis dans le groupe comprenant la N-palmityl-phénylalanine, la N-palmityl-tyrosine, la N-palmityl-dihydroxyphénylalanine,  
30 la N-oléyl-phénylalanine, la N-oléyl-tyrosine et la N-oléyl-dihydroxyphénylalanine, la N-stéaryl-phénylalanine, la N-stéaryl-tyrosine, la N-stéaryl-dihydroxyphénylalanine.

35 Les préparations selon l'invention sont plus particulièrement utilisées sous forme d'émulsions, ou

d'huiles, pour la préparation de la peau à une exposition solaire, la protection de la peau lors de cette même exposition, ou le traitement de la peau après une telle exposition au soleil.

5 En effet, les préparations selon l'invention favorisent l'apparition du bronzage, l'intensifent et le prolongent.

Les composés selon la formule générale précédente peuvent être accessibles à l'homme du métier selon  
10 différentes voies de synthèse déjà connues. Par exemple :

- la N-dodecanoyle-tyrosine, la N-hexadecanoyle-tyrosine et la N-octodecanoyle-tyrosine sont préparées dans du chloroforme à partir du sel de l'acide p-toluène-sulfonique et du tyrosinate de benzyle, et de chlorure  
15 d'acyle, en présence de deux équivalents de triéthylamine; le groupement benzyle-ester de chaque composé est ensuite éliminé par une hydrogénéolyse catalysée (10 % Pd/c) dans l'éthanol, à pression atmosphérique et à température ambiante ;

20 - la O-hexadecanoyle-tyrosine est préparée à partir du benzyl-N-benzyloxycarbonyl tyrosinate, après réaction avec l'acide hexadécanoïque en présence de dicyclohexylcarbodiimide (DCCI) (1 équivalent), et de 4-diméthylaminopyridine; le produit intermédiaire est  
25 purifié par chromatographie, puis hydrogénéolysé (10 % Pd/C) dans du chloroforme/méthanol.

L'effet activateur de la mélanogénèse des préparations, selon l'invention, a été mis en évidence par les tests suivants.

30 Le but de ces tests est de mettre en évidence les avantages de l'invention, à savoir préparation de la peau au rayonnement solaire et stimulation de la pigmentation, en comparant les effets obtenus avec 3 crèmes différentes, une crème 1 ne contenant pas de principe actif, une crème  
35 contenant un composé liposoluble de l'invention à titre de

principe actif et une crème contenant un principe actif hydrosoluble.

TEST N°1 -

5 Préparation de la peau au rayonnement solaire

Le test a été réalisé sur 10 personnes des 2 sexes.

Trois crèmes sont appliquées de façon biquotidienne, pendant cinq jours sur des zones bien délimitées du dos de chacun des sujets :

Crème 1 : contenant la base

Crème 2 : contenant la base + un composé selon l'invention, soit 0,5% N-palmitoyl phénylalanine, en phase  
15 huileuse

Crème 3 : contenant la base + 0,5% d'un principe actif connu, la N-acétyl tyrosine, en phase aqueuse.

Dans un premier temps, et après quatre jours d'application, les doses minimales érythémateuses ont été  
20 déterminées sur chacune des personnes, à la fois sur une des zones témoins et sur une des zones traitées.

Les résultats de cette étude montrent une augmentation de la dose minimale érythémateuse de 20%.

Dans un deuxième temps la couleur de la peau a été  
25 déterminée à l'aide d'un colorimètre.

Les résultats sont présentés dans le Tableau 1 suivant.



TABLEAU 1

Sujets	Dose minimale érythémateuse mJ/cm <sup>2</sup>		Augmentation de la DEM en %
	Témoin	Traite 2	
1	25	35	40
2	40	45	12,5
3	20	25	25
4	35	45	28,5
5	45	55	22
6	25	30	25
7	30	40	33,3
8	25	30	20
9	40	40	0
10	40	45	12,5
Moyenne	32,5	39,0	21,8

LA DEM de la zone traitée avec la crème 3 est  
5 inchangée par rapport à la zone témoin (traitée avec la base seule).

#### TEST N°2 -

#### Stimulation de la pigmentation

10

Ce test a pour but de mettre en évidence le pouvoir pigmentant d'une crème 2 contenant 0,5% d'un dérivé de tyrosine liposoluble, par rapport aux crèmes 1 et 3 décrites ci-dessous.

L'évaluation a été réalisée par mesure de la couleur de la peau à l'aide d'un chromamètre, après application de différentes crèmes et exposition aux ultraviolets (UV).

5        Trois crèmes ont été testées, la première ne contenant pas de principe actif et les deux autres, contenant respectivement 0,5% de N-palmitoyl tyrosine en phase huileuse selon l'invention et 0,5% de N-acétyl tyrosine en phase aqueuse :

10        Crème 1 : base

         Crème 2 : base + 0,5% N-palmitoyl tyrosine en phase huileuse selon l'invention

         Crème 3 : base + 0,5% N-acétyl tyrosine en phase aqueuse.

15        Les trois produits ont été appliqués sur la face antérieure de l'avant bras deux fois par jour pendant 26 jours. Une zone de 9 cm<sup>2</sup> (3x3) est délimitée pour chaque produit, ainsi qu'une zone qui servira à déterminer les DEM (Dose Minimale Erythémateuse). La DEM représente la  
20 dose de rayonnement UV nécessaire au déclenchement de l'érythème.

         Cinq jour après la première application, les 3 zones ont été irradiées à 1.20 fois la DEM de la zone non traitée. Les irradiations sont ensuite répétées pendant  
25 trois jours.

         Les mesures chromamétriques sont effectuées avant la première irradiation (J0) puis J+3 , J+7, J+14 et J+21.

         Le chromamètre nous donne une valeur de la couleur selon trois axes (L\*, a\*, b\*) :

- 30        - l'axe des L\* va du noir au blanc  
         - l'axe des a\* va du vert au rouge  
         - l'axe des b\* va du bleu au jaune.

         Une peau pigmentée par rapport à une peau claire possède une valeur L\* plus faible et des valeurs a\* et b\*  
35 plus importantes. Les variations des paramètres a\* et b\* sont plus ou moins importantes selon le type de peau et la

couleur naturelle du bronzage. Le paramètre a\* est utilisé pour déterminer l'état d'inflammation de l'épiderme.

Le test est réalisé sur 10 personnes.

Les mesures effectuées au cours du temps montrent  
5 bien que le bronzage obtenu est plus intense dès le premier jour, et qu'il persiste plus longtemps.

Les résultats obtenus montrent selon le Tableau 2  
suivant que dès le troisième jour, la zone où est  
appliquée la crème contenant le principe actif est plus  
10 pigmentée que la zone témoin et que cette différence  
augmente au fil du temps.

Au troisième jour, la diminution du paramètre L\*  
commence à être significative. La valeur de a\* montre que  
le produit protège de l'érythème.

15

TABLEAU 2

crème	L*	a*	b*
Base	-3,4	+4,5	+5,3
Crème 2	-5,5	+4,1	+8,0
Crème 3	-4,2	+5,0	+6,0

L'effet protecteur vis-à-vis de l'érythème du  
20 produit de l'invention est clairement démontré par la  
valeur a\* obtenue pour la crème 2, cette valeur étant plus  
faible que pour la crème 3, ainsi que pour la base  
(crème 1).

Le Tableau 3 présente les effets obtenus avec les  
25 crèmes 2 et 3 respectivement par rapport à la base, à J+3.

TABLEAU 3

Crème	L*	a*	b*
Crème 2	61,8	-8,8	50,9
Crème 3	23,52	11,1	13,2

Les résultats obtenus par rapport à la base au septième jour sont rassemblés dans le Tableau 4 suivant. Une variation moyenne des L\* de 80% et des a\* de 15% est observée. Les valeurs b\* ne sont pas prises en compte car elles sont trop liées au type de peau.

10

TABLEAU 4

Crème	L*	a*	b*
Crème 2	80,25	15,8	40,9
Crème 3	35,52	15,1	13,2

Les résultats obtenus par rapport à la base au quatorzième jour sont rassemblés dans le Tableau 5 suivant. Le bronzage commence à diminuer sur les 3 zones, cependant la zone traitée avec la crème 2 reste très largement plus pigmentée que les deux autres zones.

20

TABLEAU 5

Crème	L*	a*	b*
Crème 2	30,0	9,0	20,9
Crème 3	13,52	11,1	15,2

Les résultats obtenus au vingt et unième jour par rapport à la base sont rassemblés dans le Tableau 6 suivant. Le bronzage a presque totalement disparu de la zone où l'on a appliqué la crème 1 et la crème 3, alors que la zone où l'on a appliqué la crème 2 reste encore bien pigmentée.

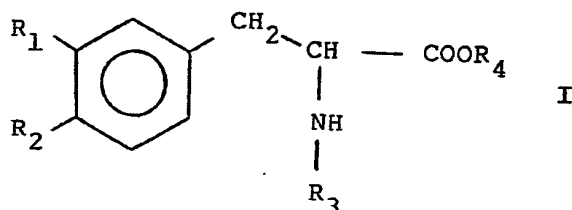
TABLEAU 6

10

Crème	L*	a*	b*
Crème 2	15,8	2,8	4,9
Crème 3	3,5	1,1	2,2

## REVENDEICATIONS

1/ Préparation cosmétique, ou pharmaceutique à usage topique, comprenant un composé répondant à la formule chimique générale I :



dans laquelle :

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont choisis dans le groupe comprenant un atome d'hydrogène et une fonction hydroxyle

- R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont chacun choisis dans le groupe comprenant un atome d'hydrogène et un radical aliphatique caractérisée en ce que le composé selon la formule chimique précédente, dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont chacun choisis dans le groupe comprenant un atome d'hydrogène et une fonction hydroxyle, et R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont des radicaux aliphatiques comprenant de 2 à 30 atomes de carbone, constitue le seul principe actif, et est supporté par une phase huileuse, ou lipophile, ou hydrophobe, compatible avec les parties superficielles du corps humain.

2/ Préparation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le principe actif est choisi dans le groupe comprenant la N-palmityl-phénylalanine, la N-palmityl-tyrosine, la N-palmityl-dihydroxyphénylalanine, la N-oléyl-phénylalanine, la N-oléyl-tyrosine et la N-oléyl-dihydroxyphénylalanine, la N-stéaryl-phénylalanine, la N-stéaryl-tyrosine, la N-stéaryl-dihydroxyphénylalanine.

3/ Préparation cosmétique selon la revendication 1, pour préparer la peau à une exposition solaire.

4/ Préparation cosmétique selon la revendication 1, de protection de la peau lors d'une exposition solaire.

5 5/ Préparation cosmétique selon la revendication 1, de traitement de la peau après une exposition au soleil.

6/ Préparation pharmaceutique selon la revendication 1, pour le traitement de l'érythème solaire.

10 7/ Préparation selon la revendication 1, caractérisée en que la concentration du dérivé de tyrosine est comprise entre 0,01 et 30% en poids et préférentiellement entre 0,1 et 5% en poids.

INSTITUT NATIONAL  
de la  
PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

**RAPPORT DE RECHERCHE**  
établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement  
national

PRELIMINAIRES 303701  
FA 483480

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	FR-A-2 624 374 (INDUCHEM AG) 16 Juin 1989 * le document en entier *	1,3-7
X	EP-A-0 318 369 (L V M H RECHERCHE) 31 Mai 1989 * le document en entier *	1,3-7
X	US-A-4 016 287 (EBERHARDT ET AL) 5 Avril 1977 * colonne 3 *	1-7
X	DE-A-2 234 399 (DR. KARL THOMAE GMBH) 31 Janvier 1974 * page 10 *	1-7
A	CH-A-642 537 (UNI-CHEMIE AG) 30 Avril 1984	
D,A	FR-A-2 648 132 (J.N. THOREL) 14 Décembre 1990	
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		A61K
Date d'achèvement de la recherche 01 OCTOBRE 1993		Examineur KLAVER T.
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons * : membre de la même famille, document correspondant</p>		